

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭58—128314

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 9/00
9/70

識別記号

庁内整理番号
7057—4C
7057—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)7月30日

発明の数 1
審査請求 有

(全 4 頁)

⑭ 粘膜炎製剤

⑮ 特 願 昭57—11299
⑯ 出 願 昭57(1982)1月26日
⑰ 発 明 者 井上祐一
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
⑱ 発 明 者 堀内哲夫
茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内
⑲ 発 明 者 伊藤祐輔
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
⑳ 出 願 人 日東電気工業株式会社
茨木市下穂積1丁目1番2号
㉑ 出 願 人 サンスター株式会社
高槻市朝日町3番1号

明 細 書

1. 発明の名称
粘膜炎製剤

2. 特許請求の範囲

1) 薬学的に許容し得る水溶性高分子物質の群から選ばれた一種以上と薬学的に許容し得る可塑剤とを必須成分とする水に溶解又は水でゲル化して粘着性を示す水親和性高分子物質層と、薬学的に許容し得る水溶性高分子物質の群から選ばれた一種以上の架橋物と薬学的に許容し得る可塑剤とを必須成分とする水に非又は遅延溶解性の高分子物質層とからなる粘膜炎製剤。

2) 水溶性高分子物質がポリアクリル酸及びその塩、カルボキシメチルセルロース及びアルギン酸ナトリウムの群から選ばれた一種以上である特許請求の範囲第1項記載の粘膜炎製剤。

3) 可塑剤がグリセリン、プロピレングリコールの群から選ばれた一種以上である特許請求の範囲第1項記載の粘膜炎製剤。

4) 架橋物がポリアクリル酸及びその塩、カルボ

キシメチルセルロース及びアルギン酸ナトリウムの群から選ばれた一種以上を架橋してなるものである特許請求の範囲第1項記載の粘膜炎製剤。

5) 架橋物がカルボキシ基を含有する水溶性高分子物質を薬学的に許容し得る2価以上の金属イオンで架橋したものである特許請求の範囲第1項記載の粘膜炎製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は湿潤粘膜炎に適用される製剤に関するものであって、更に詳しく湿潤粘膜炎から投与する薬物を口腔などの粘膜炎面に固定被覆する粘膜炎製剤を提供するものである。

口腔粘膜炎などの湿潤粘膜炎への薬物の投与は、該粘膜炎が疾患部位である場合以外に、該粘膜炎部位が比較的高い薬物吸収性を有することから、例えばホルモン剤の如く経口では吸収されにくい薬物の投与に利用する試みがなされている。

しかし、このような粘膜炎部位、殊に口腔粘膜炎から薬物の投与に際する最大の障害は、唾液などの分泌液或いは会話等に伴う粘膜炎部位の伸縮など

により、配置した薬物が吸収されるまでに洗い流されること、及び薬物量に比して充分な薬理効果が得られないことである。

近時、薬物の滞留性及び薬理効果を高めることを目的とした製剤或いはその類似物として、ポリアクリル酸ナトリウムを配合したペーストや水溶性高分子物質からなるスポンジ或いはタブレット基剤中に薬物を含有せしめたものが提案されている。

かかるペースト又は製剤は、従来の軟膏タイプなどに比較すれば、滞留性などはかなり改善されているが、次の点において充分なものとは言えないのが現状である。

即ち、ペーストにおいては充分な物理的強度を有していないために、会合時における粘膜の伸縮又はこすれなどによって除去され易いという欠点を有するものである。また製剤化したものは、疾患の種類又は症状によって、投与する薬物の種類や量を調節することが困難であったり、剤型としたために薬物の効力が低下したりするという欠点

水に非又は遅延溶解性の高分子物質層とから構成されているので、粘膜に対する粘着性が良好で、しかも違和感がないという特徴のほか、系全体の溶解性を比較的簡単に調整することができるという特徴を有するものである。

本発明を実施するに当って使用される薬学的に許容し得る高分子物質としては、水に溶解又は水でゲル化して粘着性を有するものであれば殊に制限されないが、例えばアルギン酸ナトリウム、トラテカントゴム、アラビアゴム、デキストリン、デキストラン、プルラン、アミロース、ゼラチンの如き天然系、メチルセルロース（置換度1.6～2）、エチルセルロース（置換度1～1.5）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースの如き半合成系、ポリアクリル酸及びその塩、アクリル酸共重合体及びその塩、ポリビニルアルコール、無水マレイン酸共重合体、ポリビニルピロリドンの如き合成系などの水溶性高分子物質を挙げることができるが、得られる物質層の層強度などの点から、アル

がある。

また上記の基剤中に薬物を含有させるとなく、薬物を固定被覆するために製剤を用いると、スポンジ基剤は物理的強度に劣るうえに、多孔質であるために薬物の拡散流出が起生し易いという問題があり、タブレット基剤は剛性を有するため適用部位が制限されるという使用上の問題がある。

本発明はかかる従来技術の状況に鑑み鋭意研究の結果発明された新規な薬物固定用の粘膜製剤を提供するものであって、その要旨とするところは、薬学的に許容し得る水溶性高分子物質の群から選ばれた一種以上と薬学的に許容し得る可塑剤とを必須成分とする水に溶解又は水でゲル化して粘着性を示す水親和性高分子物質層と、薬学的に許容し得る水溶性高分子物質の群から選ばれた一種以上の架橋物と薬学的に許容し得る可塑剤とを必須成分とする水に非又は遅延溶解性の高分子物質層とからなることである。

本発明の粘膜製剤によれば、水に溶解又は水でゲル化して粘着性を示す水親和性高分子物質層と、

ギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸及びその塩が好ましいものであり、とりわけアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースの一種以上とポリアクリル酸及びその塩との併用は、よりすぐれた層強度と柔軟性を有する物質層を提供するものであり、ポリアクリル酸及びその塩は、0.5～30重量部（固形分比）の範囲で含有させるのが好ましいものである。

また薬学的に許容しうる可塑剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エチルアルコールなどを挙げることができるが、水溶性高分子物質に対する柔軟性付与能或いは製剤の香味付与などの点からグリセリン及びプロピレングリコールが殊に好ましいものである。

これらの水溶性高分子物質と可塑剤とを必須成分として、水に溶解又は水でゲル化して粘着性を示す水親和性高分子物質層が構成されるものであるが、該物質：可塑剤の割合は1：0.3～3、実

用的には1:1~2.5(重量比)の範囲とするのが好ましいものである。可塑剤の配合量が上記の範囲外であると、適度な柔軟性及び溶解性が得られにくいものである。

このように水に溶解又は水でゲル化して粘着性を示す水親和性高分子物質層の表面には、前記水溶性高分子物質の群から選ばれた一種以上のを架橋してなる架橋物と可塑剤とを必須成分とする水に非又は遅延溶解性の高分子物質層が設けられる。

該高分子物質層は、前記水親和性高分子物質層を構成するのに用いた、前記水溶性高分子物質及び可塑剤から構成される。各成分の配合割合は、前記水親和性高分子物質層と同等の範囲で用いられる。

該高分子物質層を構成する架橋物は、前記水溶性高分子物質を薬学的に許容し得る方法によって架橋することにより得られる。

架橋方法としては、水酸基を含有する水溶性高分子物質においては、多価カルボン酸とのエステル化反応又は多官能イソシアネートとのウレタン

反応などによる方法、カルボキシル基を含有する前記物質においては、多価アルコールとのエステル化反応、多官能イソシアネートとのウレタン反応或いは2価以上の金属イオンとの塩架橋などによる方法があり、その他活性水素を含有する前記物質とエポキシイドとのエポキシ反応或いは電子線、過酸化物などによるラジカル反応などの方法でもよいものである。

しかして、架橋方法としての簡便さ及び架橋反応の正確性などから、カルボキシル基を含有する水溶性高分子物質を用いて、2価以上の金属イオンで塩架橋する方法が好ましいものである。かかる金属イオンとしては、薬学的に許容し得る塩化カルシウム、塩化第1鉄、塩化マグネシウム、塩化アルミニウムなどを挙げることができる。

前記水親和性高分子物質層と水に非又は遅延溶解性の高分子物質層とは、予め夫々の層を離型ライナー上などに形成し、これを重ね合わせて積層して粘膜製剤とするのが好ましいが、例えば水溶性高分子物質と可塑剤とからなる水親和性高分子物

質層を形成し、この一方の表面側を前記手法により所定厚みだけ架橋して水に非又は遅延溶解性の高分子物質層としてもよいものである。

なお水に非又は遅延溶解性の高分子物質層が多孔質状で水分を透過せしめ、不必要に水親和性高分子物質層の溶解又はゲル化を早める恐れがあるときには、前記非又は遅延溶解性の高分子物質層面に、さらに非多孔性の水に非又は遅延溶解性柔軟フィルム層を設けてもよいものである。

本発明の粘膜製剤は水に対する親和性が良好で、しかも水に溶解又は水でゲル化して粘着性を示す高分子物質層と、柔軟性が良好で、しかも水に非又は遅延溶解性の高分子物質層とで構成されているので、使用時に違和感を与えることなく、口腔の如き粘膜部位に適用することができ、しかもすぐれた粘着性を示すという特徴を有する。

また水に非又は遅延溶解性の高分子物質層の架橋度を調整することによって、薬物の種類などに応じた溶解時間即ち薬物の固定時間とすることができるものである。

以下本発明の実施例を示す。

実施例 1

カルボキシメチルセルロース(CMC)8g、グリセリン20g及び水30gからなる混合物を充分に攪拌混合し、この混合液を乾燥後の厚みが200 μ mとなるようにポリエステルフィルム(A)面に塗布乾燥して、水に溶解又は水でゲル化する水親和性高分子物質層(A)を得る。

一方、ポリアクリル酸ナトリウム3g、CMC8g、グリセリン15g、塩化カルシウム1g及び水70gからなる混合液を充分に攪拌混合し、この水溶液を乾燥後の厚みが100 μ mとなるようにポリエステルフィルム(B)面に塗布乾燥し、さらにこれを塩化第1鉄5重量%水溶液に30秒間浸漬して、多孔質タイプの非溶解性の高分子物質層(B)を得る。

該層(B)をフィルム(B)面から剥離し、前記層(A)の裏面に剥離面を介して貼り合せ、本発明の粘膜製剤を得た。

該製剤をフィルム(A)面から剥離し、10人のバ

ネラーの口腔粘膜面に施用したところ、平均で30分間に亘って良好に付着した。

実施例2

実施例1で得られた粘膜製剤の層(B)の表面に、非溶解性高分子物質としてのコロジオン(日本薬局方)を塩布乾燥して、非溶解性被覆を形成した粘膜製剤を得た。

実施例1と同様に測定したところ90分間に亘って良好に付着した。

実施例3

ポリアクリル酸ナトリウム3g、ポリビニルアルコール4g、アルギン酸ナトリウム7g、グリセリン20g及び水20gからなる混合液を作り、以下実施例1と同様の操作により、200 μ mの層(A)をフィルム(A)面に形成した。

一方、ポリアクリル酸ナトリウム3g、ポリビニルアルコール4g、アルギン酸ナトリウム7g、グリセリン20g、塩化カルシウム1g及び水60gからなる混合液を作り、これをポリエステルフィルム(D)面に、乾燥後の厚みが200 μ m

となるように塩布乾燥して、遅延溶解性の高分子物質層(C)を得る。

前記層(A)と(C)とを貼り合せて粘膜製剤を得、パネラーの口腔粘膜面に、層(A)を介して貼り付けたところ、平均で20分間に亘って良好に付着した。

実施例4

実施例3の粘膜製剤の層(C)の表面に、置換度2以上の水不溶性エチルセルロース溶液を塩布乾燥して、非溶解性被覆を形成した粘膜製剤は、平均で60分間に亘って良好に付着した。

実施例5

ポリアクリル酸ナトリウム3g、CMC6g、グリセリン25g及び水30gからなる混合液を作り、ポリエステルフィルム面に乾燥後の厚みが400 μ mとなるように塩布乾燥して、層(A)を得る。

この層(A)の表面に塩化マグネシウム10重量%水溶液を塩布乾燥して、該層(A)の表面部分を架橋せしめ、この部分を遅延溶解性の層(C)とし、粘膜製剤を得る。

この製剤の付着時間は平均で30分間であつた。

実施例6

ヒドロキシエチルセルロース30g、カルボキシビニルポリマー5g及びプロピレングリコール50gからなる混合物を型に流し込み、プレス成型して厚さ300 μ mの層(A)を得る。

一方、ポリアクリル酸10g、ポリビニルアルコール10g、グリセリン10g及び水70gからなる混合液を作り、ポリエステルフィルム(B)面の表面に乾燥後の厚みが80 μ mとなるように塗布し、110℃で10分間加熱処理して架橋せしめ、層(C)を得る。

前記層(A)を層(C)の表面に貼り合せて粘膜製剤を得、付着時間を測定したところ平均で20分間であつた。

実施例7

ヒドロキシプロピルセルロース10g、ヒドロキシエチルセルロース30g及びプロピレングリコール40gからなる混合物をプレス成型して、200 μ m厚の層(A)を得る。

一方、ポリアクリル酸5g、アルギン酸ナトリ

ウム10g、グリセリン30g、塩化カルシウム1.5g及び水70gからなる混合液を作り、ポリエステルフィルム(D)面の表面に、乾燥後の厚みが150 μ mとなるように塩布乾燥して層(C)を得る。

前記層(A)と(C)とを貼り合せて粘膜製剤を得、付着時間を測定したところ平均で30分間であつた。

特許出願人

日東電気工業株式会社

代表者 土方三郎

PREPARATION FOR MUCOUS MEMBRANE

Patent Number: JP58128314
Publication date: 1983-07-30
Inventor(s): INOUE YUUICHI; others: 02
Applicant(s): NITTO DENKI KOGYO KK; others: 01
Requested Patent: ☐ JP58128314
Application Number: JP19820011299 19820126
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/00; A61K9/70
EC Classification:
Equivalents: JP1411638C, JP61025687B

Abstract

PURPOSE:A preparation for mucous membrane that consists of a specific hydrophilic macromolecular substance layer, which is soluble in water, or changes into gel with water and shows adhesion, and of a specific macromolecular substance layer, which is insoluble in water or takes much time till it dissolves in water, thus showing good adhesion to mucous membranes in oral cavity or the like and giving no incompatible sense.

CONSTITUTION:The objective preparation for mucous membranes comprises (A) the hydrophilic macromolecular substance layer containing one or more pharmaceutically permissible water-soluble macromolecular substance, preferably carboxymethylcellulose, and a pharmaceutically permissible plasticizer such as glycerol, as essential ingredients, thus dissolving or gelling in water to develop adhesion, (B) another macromolecular substance layer containing, as essential ingredients, a pharmaceutically permissible water-soluble macromolecular substance, preferably crosslinked product from one or more above-mentioned water-soluble macromolecular substance, in particular, a crosslinked product of a water-soluble macromolecular substance having carboxyl groups with pharmaceutically permissible di- or more valent metal ion and a pharmaceutically permissible plasticizer, thus being insoluble in water or taking much time till it dissolves in water. The resultant preparation has an advantage of enabling easy control of the solubility in the total system as well as above-mentioned system.

Data supplied from the esp@cenet database - I2